

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

THÈSE

POUR LE

N^o
186

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

M^{ME} GILBERTE PAULIN

Née RIGOLAGE

Née à Paris, le 22 novembre 1911.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE COMPARATIVE
DES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

DE CERTAINS

ESTERS DE LA TESTOSTÉRONE

Président : M. CHAMPY, Professeur

PARIS

A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS

1, RUE CASSETTE, 1

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

M^{ME} GILBERTE PAULIN

Née RIGOLAGE

Née à Paris, le 22 novembre 1911.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE COMPARATIVE

DES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

DE CERTAINS

ESTERS DE LA TESTOSTÉRONE

Président : M. CHAMPY, Professeur

PARIS

A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS

1, RUE CASSETTE, 1

1937



LE DOYEN. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MAURICE VILLET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARCEL LABBÉ.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOUILLÉ.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLEMIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RAIHÉRY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	PIERRE DUVAL.
Clinique de la tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
Cardiologie clinique	MATHIEU.
	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. -- AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. AMELINE.	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY.	Pathologie médicale.
BÉNARD (HENRI).	Pathologie médicale.
BERNARD (ETIENNE).	Pathologie médicale.
BESANÇON (JUSTIN).	Hydrologie.
BOULIN.	Pathologie médicale.
BULLIARD.	Histologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.
COSTE.	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.
FEY.	Urologie.
FUNCK.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.	Parasitologie.
GASTINEL.	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DE GENNES.	Pathologie médicale.
GAYET.	Physiologie.
GIROUD.	Histologie.
HAGUENAU.	Pathologie médicale.
HALPHEN.	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD.	Pharmacologie.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.
JOANNON.	Hygiène.
LABBÉ (HENRI).	Chimie biologique.
LACOMME.	Obstétrique.
LANTUÉJOUL.	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LELONG.	Pathologie médicale.
LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY.	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX.	Pathologie chirurgicale.
MOLLAERT.	Pathologie médicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.	Pathologie médicale.
OBERLING.	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
PORTES.	Obstétrique.
RENARD.	Ophthalmologie.
RICHEL.	Physiologie.
SANNIÉ.	Chimie biologique.
SÉNÉQUE.	Pathologie chirurgicale.
TROISIER.	Pathologie expérimentale.
TURPIN.	Pathologie médicale.
VIGNES.	Obstétrique.
WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} <i>Clinique médicale.</i>	BASSET	} <i>Clinique chirurgicale.</i>
AUBERTIN		BROCO	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR-VALLERY-RADOT		VELTER	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} <i>Clinique obstétricale.</i>
GUENIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MA FILLE

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A MES PARENTS

A MON MARI

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. CHAMPY

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le très grand honneur
de bien vouloir accepter la présidence
de notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GLEY

AGRÉGÉ DE PHYSIOLOGIE

*Qui nous a suggéré le sujet de cette
thèse.*

Avec toute notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CARNOT,

MONSIEUR LE DOCTEUR P. PRUVOST,

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BAUMGARTNER,

MONSIEUR LE DOCTEUR M. OMBRÉDANNE,

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BANZET,

*Qu'ils veuillent bien accepter l'hommage
de notre vive reconnaissance pour l'en-
seignement et les conseils éclairés qu'ils
nous ont prodigués.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. ROUSSEL

*Qui a bien voulu mettre à notre
disposition les moyens de travail
et de recherches qu'il a créés dans
ses laboratoires.*

Avec notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. BERAUT

*En témoignage de notre vive
gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. PINOCHE

*Avec ma sincère reconnais-
sance.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE COMPARATIVE

DES

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

DE CERTAINS ESTERS DE LA TESTOSTÉRONE

INTRODUCTION

La physiologie des hormones est à l'heure actuelle dans une période de développement rapide ; dans ces dernières années nous avons assisté successivement à la découverte de l'insuline, de la folliculine et à celle des hormones hypophysaires, pour ne citer que les principales. Un nouveau progrès vient d'être fait avec l'isolement et la synthèse chimique de la testostérone, hormone sexuelle mâle élaborée et sécrétée par les testicules. Les recherches relatives à cette testostérone ont été conduites et poursuivies d'une manière extrêmement rapide ; la synthèse a suivi immédiatement la préparation des extraits actifs. Sans nul doute, l'expérience qui a été acquise dans ce genre de recherches par l'étude faite auparavant sur d'autres hormones a singulièrement facilité la tâche des chercheurs. On peut remarquer dans cet ordre d'idées que dans l'historique de cette question on reconnaît des étapes homologues de celles qui avaient dû être parcourues pour les autres hormones: d'abord un stade purement physiologique, la découverte de la fonction de sécrétion interne d'une glande, ensuite celui de la préparation des extraits actifs, suivi de l'isolement de l'hormone à l'état de pureté, enfin, la synthèse chimique artificielle. Ces trois étapes ont été rapidement

franchies pour la testostérone, et dès maintenant, nous avons la possibilité, comme cela existe pour l'adrénaline et pour la thyroxine, de préparer l'hormone par des moyens purement chimiques ; mais, pour la testostérone, une question subsidiaire s'est tout de suite posée : celle de l'action de certains dérivés de cette hormone, ses esters. A vrai dire, un problème analogue s'était déjà posé pour la folliculine. On sait en effet que certains de ces esters, le benzoate de diéhydrofolliculine notamment, présentent une activité beaucoup plus forte. Nous avons donc abordé ce problème qui est à l'ordre du jour, et tenté d'apporter notre contribution à l'étude comparative de l'action physiologique des esters de la testostérone. Ce sujet, comme on le verra, n'offre pas seulement un intérêt purement pharmacologique, celui de préparer des dérivés plus actifs que l'hormone elle-même, mais il offre aussi une importance physiologique ; certains faits autorisent en effet à penser que l'hormone libre est en réalité inactive, et que sa forme active est celle d'un ester.

Nous avons donc eu la préoccupation qu'on trouvera dans les lignes qui vont suivre, de dégager l'intérêt physiologique de la question, sans nous en tenir à la seule nomenclature d'expériences comparatives.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LA TESTOSTÉRONE

Avant d'entrer dans le vif du sujet proprement dit, et d'étudier l'action des esters de la testostérone, nous allons tout d'abord rappeler brièvement ce qu'est la testostérone elle-même, et comment on est arrivé d'abord à l'isoler, et ensuite à faire sa synthèse chimique.

C'est grâce à une suite de recherches, qui ont été poursuivies par plusieurs auteurs, dans différents pays, qu'on est parvenu à préparer la testostérone. Sans vouloir entrer dans le détail de toutes les expériences qui ont été faites sur l'hormone mâle, son action et ses propriétés, nous rappellerons simplement les principaux travaux qui ont abouti à la découverte de cette hormone.

Il faut faire remonter l'origine de la question aux mémorables travaux qui ont été effectués chez nous de 1913 à 1928 par Pézard [1] et ses collaborateurs. Ces recherches ont, en effet, établi d'une façon définitive le fait que les caractères sexuels secondaires sont sous la dépendance d'hormones sécrétées par les glandes sexuelles, et, notamment en ce qui concerne les caractères sexuels secondaires mâles, d'une hormone sécrétée par le testicule.

De ces expériences qui ont surtout été effectuées sur les Gallinacés, et dans le détail desquelles il nous paraît inutile d'entrer car elles sont devenues classiques, est résultée la

possibilité d'utiliser un véritable test biologique, susceptible de guider le chimiste pour l'extraction et l'isolement de l'hormone. C'est en effet, en utilisant le test de la croissance de la crête du chapon, que les chercheurs ayant par la suite étudié l'hormone mâle, sont arrivés au but qu'ils poursuivaient.

Ce test, sur lequel nous aurons du reste à revenir, repose sur le fait que la crête du coq régresse après la castration. Si, lorsqu'elle a atteint son complet état de régression, on restitue à l'organisme l'hormone soit par greffe, soit par administration d'extrait actif, la crête croît à nouveau, pour revenir à son état de développement normal.

Ce phénomène a été étudié au point de vue du mécanisme histo-physiologique par le professeur Champy [2] qui a montré qu'il existe dans le tissu de la crête du coq une substance muqueuse réagissant électivement à l'hormone mâle.

Ce test, qui a l'inconvénient de nécessiter un temps d'attente plus ou moins long, a néanmoins l'avantage, capital dans ces sortes de recherches, d'être absolument spécifique.

En utilisant le test de la crête du chapon, les auteurs américains Mc Gee, puis Moore, Gallagher et Koch ont réussi pour la première fois à préparer des extraits testiculaires actifs [3, 4, 5]. Ces auteurs sont partis de l'hypothèse que l'hormone mâle a les mêmes caractères physiques de solubilité que la folliculine. Cette dernière venait d'être isolée du liquide folliculaire par Allen et Doisy, qui avaient montré qu'elle est soluble dans les solvants organiques. Raisonnant comme si l'hormone mâle présentait les mêmes solubilités que la folliculine, Mc Gee et ses continuateurs eurent une intuition féconde, et arrivèrent à séparer, au moins grossièrement, l'hormone mâle des tissus qui la produisent. Avec leurs extraits, ils firent des expériences sur des chapons, et obtinrent la croissance de la crête. Dans une expérience de Moore et Gallagher, on observe même la restitution de deux des autres caractères sexuels du coq : le chant et l'instinct sexuel.

Ces auteurs ouvraient ainsi la voie à une brillante série de recherches biochimiques que nous allons résumer maintenant. Cependant, les progrès de ces recherches seraient vrai-

semblablement restés stationnaires pendant longtemps, si l'on s'était tenu au testicule comme matière première d'extraction. Mc Gee, Moore et Gallagher avaient préparé leurs produits à partir de testicules de taureaux, mais ceux-ci sont relativement pauvres en hormone, ce qui aurait certainement retardé les bio-chimistes qui cherchaient à en isoler une quantité suffisante pour faire son étude analytique.

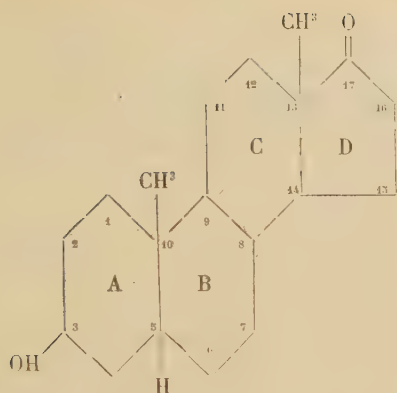
Mais rapidement un autre chercheur, Funk [6] eut l'idée que l'hormone pouvait être éliminée par les urines, et chercha sa présence dans l'urine d'homme adulte ; il en trouva des quantités notables. En réalité, la substance qui est éliminée par les urines n'est pas la même au point de vue chimique que celle qui est élaborée dans les testicules. Malgré cette différence, la découverte de Funk permit à la question de progresser rapidement, comme nous allons le voir. Funk, s'appuyant sur le fait, mis en évidence par Mc Gee, Moore et Gallagher, que l'hormone est soluble dans les solvants organiques, traita l'urine d'homme adulte par le chloroforme ou le benzène : l'hormone passe dans le solvant ; il indiqua en outre le moyen de séparer l'hormone urinaire, qu'on devait appeler plus tard androstérone, de la folliculine qu'on trouve quelquefois chez l'homme et qui passe également dans le solvant. La folliculine, en raison de l'existence d'une fonction phénolique, est soluble dans les solutions aqueuses alcalines, tandis que l'androstérone qui n'a pas de fonction à caractère acide est insoluble dans ce milieu. En traitant par conséquent les solutions éthérées d'extrait urinaire par de l'eau alcaline on peut séparer la folliculine.

Les quantités d'androstérone que l'on trouve dans l'urine d'homme adulte sont assez considérables ; il devint par conséquent possible aux chimistes de préparer des quantités de matières suffisantes pour arriver à faire l'analyse du corps actif. Ce travail fut réalisé d'une façon extrêmement brillante par le chimiste allemand Butenandt [7]. Celui-ci traita par le procédé de Funk une quantité d'urine humaine qui ne fut pas inférieure à 25 tonnes ; il obtint ainsi suffisamment d'extrait pour poursuivre ses recherches. Faisant alors une hypothèse sur la constitution chimique de l'hormone et supposant que, comme la folliculine, elle possède une fonction

cétonique, il tenta d'isoler complètement l'hormone en faisant un dérivé de cette fonction.

Cette hypothèse qui rappelle celle qu'avaient faite Mc Gee, Moore et Gallagher à propos de la solubilité, fut couronnée de succès, et, en traitant ces extraits par l'hydroxylamine, il réussit à faire une cétoxine; le produit obtenu représentait déjà un stade très avancé de la purification. Cependant dans ce procédé l'hydroxylamine s'était combinée à d'autres corps à fonctions cétoniques que l'androstérone; Butenandt arriva à effectuer la séparation complète de celle-ci par sublimation dans le vide. Malgré la perfection des méthodes chimiques employées, Butenandt parvint seulement à préparer quelques milligrammes d'androstérone. Il put cependant vérifier sur le test de la crête du chapon que son produit était biologiquement actif, et en utilisant les méthodes si précises de la micro-analyse, que nous possédons maintenant, établir sa composition moléculaire. Celle-ci répond à la formule brute : $C^{19}H^{30}O^2$.

Il établit d'autre part qu'elle présente une fonction cétone, du fait qu'elle peut donner naissance à des cétoxines, et une fonction alcool secondaire, parce qu'elle peut donner des esters; il soupçonna qu'elle possède un noyau phénantrène et proposa même une formule de constitution qui était encore hypothétique. Les conclusions de cet important travail furent vérifiées ultérieurement par la synthèse; le chimiste suisse Ruzicka [8], partant des données de Butenandt sur la constitution de l'androstérone, entreprit de préparer celle-ci artificiellement. Utilisant comme matière première le cholestérol, il réussit, par oxydation avec l'acide chromique, à séparer la chaîne latérale de cet alcool polycyclique en créant une fonction cétone sur le carbone intranucléaire auquel la chaîne latérale était liée; le corps obtenu possède les mêmes caractères physico-chimiques : point de fusion, solubilité, pouvoir rotatoire, etc., que l'androstérone naturelle préparée par Butenandt; son action sur la crête du chapon est la même. Il semble donc que ce corps de synthèse est rigoureusement identique au produit naturel. En nomenclature chimique régulière c'est la 3-épi-oxy-étio-allocholanone-17 et sa formule développée est la suivante :



On reconnaît sur cette formule le squelette fondamental qui existe dans le cholestérol et dans la folliculine. Ce squelette est constitué par un noyau phénantrénique (A, B, C) auquel est soudé un noyau pentagonal (D). Dans l'androstérone ces noyaux sont saturés d'hydrogène et il n'existe aucune double liaison. Sur ce noyau fondamental sont substitués deux groupements méthyl CH^3 et 2 fonctions actives : une fonction cétonique en position 17 et une fonction alcool secondaire en position 3. Nous insistons sur ces détails car c'est par eux que l'androstérone diffère de l'hormone sécrétée par les testicules.

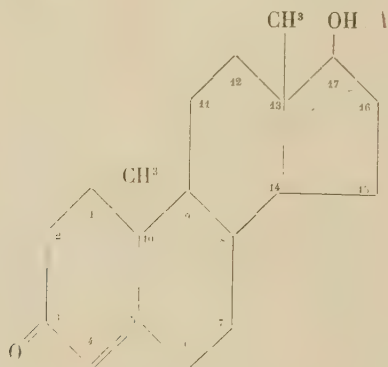
La question paraissait à ce moment complètement épuisée; cependant, le physiologiste hollandais Laqueur observa que les propriétés physiologiques de l'androstérone ne sont pas exactement semblables à celles des extraits testiculaires; ces derniers en effet sont à poids égal plus actifs sur la crête du chapon que l'androstérone, et d'autre part, ils présentent une propriété que celle-ci n'a pas. On sait que chez les rongeurs la prostate et les vésicules séminales régressent après la castration. Le physiologiste allemand Løwe [9] a même proposé d'utiliser l'action de l'hormone mâle sur les vésicules séminales de la souris castrée comme test d'activité biologique.

Or Laqueur s'aperçut que l'androstérone a seulement une action très minime sur le développement des vésicules séminales, tandis que les extraits testiculaires en ont une très marquée; il en conclut très logiquement que l'hormone élaborée par le tissu testiculaire n'est pas la même que celle éli-

minée par les urines, ou, en d'autres termes, qu'en s'éliminant elle subit quelques transformations chimiques. Il reprit donc avec ses collaborateurs l'étude des extraits testiculaires, et arriva à isoler de ceux-ci une substance chimiquement pure dont il put faire l'analyse et à laquelle il donna le nom de *testostérone* [10].

Cette *testostérone* qui, à l'heure actuelle, semble représenter l'hormone mâle elle-même, diffère en réalité très peu de l'*androstérone*.

D'après les recherches de Laqueur qui furent d'ailleurs confirmées, comme nous le verrons par la suite, la *testostérone* répond à la formule brute : $C^{19}H^{28}O^2$ et possède la formule de constitution suivante :



C'est en nomenclature régulière l'*androstène-3-ène-17-ol*.

Elle diffère donc de l'*androstérone* par deux points :

1° Le noyau A au lieu d'être complètement saturé présente une double liaison en 4,5.

2° Les fonctions cétone et alcool secondaire ont permuté de 17 en 3 et inversement.

C'est à ces minimes différences dans la constitution chimique que sont dus les écarts considérables qui existent dans les propriétés physiologiques. Ce fait n'a rien qui doive nous étonner, car nous savons par de nombreux exemples qu'il suffit d'une très faible modification dans une formule pour changer du tout au tout l'activité biologique.

Ces données établies par Laqueur et ses collaborateurs furent pleinement vérifiées par la synthèse de la *testostérone*,

qui fut réalisée à peu près simultanément, d'abord par Butenandt [11] puis par Ruzicka [12].

Un peu plus tard, le chimiste français Girard arriva également à faire la synthèse de la testostérone.

Nous n'insisterons pas sur les méthodes de préparation de la testostérone, ce qui sortirait du cadre que nous nous sommes tracé ; rappelons seulement que cette synthèse s'effectue à partir du cholestérol. Le produit obtenu, rigoureusement identique par ses propriétés physico-chimiques à la testostérone naturelle, possède les mêmes propriétés physiologiques. Ainsi que Tschopp [17] l'a montré, elle présente notamment comme elle une activité très marquée sur le développement des vésicules séminales des rongeurs, alors que l'androstérone en est presque dépourvue.

On voit donc que c'est par une suite de travaux dans lesquels les biochimistes ont succédé aux physiologistes, que progressivement nos connaissances ont été acquises sur la nature de l'hormone mâle. La vérification ultime et définitive, celle qui est donnée par la synthèse chimique, est maintenant faite.

A ce point de vue nous sommes aussi avancés pour cette hormone que pour l'adrénaline et la thyroxine ; on peut même dire que nous sommes plus avancés pour la testostérone que pour la folliculine, puisqu'on n'a pas encore réussi à ce jour la synthèse de cette dernière.

CHAPITRE II

LA SUBSTANCE « X » ET LES ESTERS DE LA TESTOSTÉRONE

En même temps qu'ils découvraient l'existence dans le testicule d'une hormone — la testostérone — différente de celle qui est éliminée par les urines de l'homme — l'androstérone — Laqueur et ses collaborateurs (*loc. cit.*) faisaient une constatation singulière. Dans des expériences sur le rat mâle castré, ils observaient que l'action de la testostérone sur les vésicules séminales est beaucoup plus forte si on injecte en même temps

un extrait de testicule, ou un extrait d'urine, extraits par eux-mêmes inactifs.

Ces extraits s'étaient comportés dans ces expériences comme une sorte d'activateur; cependant cette influence favorisante ne s'exerce pas sur l'androstérone [9]. Un des collaborateurs de Laqueur, Freud, montra en outre que l'androstane-diols est également activé par ces préparations.

L'androstane-diols est un dérivé de l'androstérone : il provient de cette substance par remplacement de la fonction cétonique par une fonction alcool; c'est donc un di-alcool puisque l'androstérone possède déjà une fonction alcool.

Cette école s'est tout de suite préoccupée de savoir quelle peut être la nature de cette substance « X » douée d'une si curieuse action [13]. Sans arriver à déterminer complètement sa nature, ils ont cependant vu qu'il s'agissait d'un corps acide, très vraisemblablement d'un acide gras supérieur.

Ces faits ont été confirmés par Miescher, Wettstein et Tschopp [14] qui ont vérifié que ce facteur « X » augmente l'activité de la testostérone et de l'androstane-diols; ils ont trouvé ce facteur non seulement dans les extraits de testicule et d'urine, mais encore dans la substance cérébrale et dans le germe de blé. Ils ont effectué sa détermination analytique et, après être arrivé à le purifier, l'ont identifié à l'acide palmitique.

Reprenant alors les essais sur l'animal, ils ont constaté que l'acide palmitique lui-même possède la propriété d'augmenter l'action de la testostérone sur toutes les glandes génitales accessoires du rat castré. Cette influence en effet n'est pas limitée aux vésicules séminales, mais elle s'exerce aussi sur les autres organes sexuels accessoires du rat : la prostate, la glande de Cowper et les glandes préputiales.

Ces auteurs ont cherché alors si d'autres acides organiques n'exerçaient pas aussi la même influence favorisante sur la testostérone; ils ont expérimenté 23 de ces acides, parmi lesquels nous nous contenterons de citer les plus actifs : l'acide ricinoléique, l'acide stéarique, l'acide myristique, l'acide béhénolique, l'acide élaïdique et l'acide brassidique.

Deux autres auteurs, Parkes et Deanesly [15] ont repris avec l'acide palmitique les expériences sur les vésicules séminales

du rat castré, et ont obtenu la même activation de la testostérone. On peut se demander quel est le mécanisme de cette action activante des acides gras. Miescher, Wettstein et Tschopp (*loc. cit.*) ont fait l'expérience suivante : ils injectent séparément la solution huileuse de testostérone et l'acide palmitique, en deux points du corps aussi éloignés que possible, par exemple au cou et dans la région caudale; dans ces conditions, l'action activante de l'acide palmitique ne se manifeste pas; on l'observe au contraire au maximum si l'acide palmitique est mêlé à la solution de testostérone. Cette expérience a été refaite par Parkes et Deanesly (*loc. cit.*) avec le même résultat ; elle semble indiquer que « l'activateur » n'agirait que par un processus purement local, en modifiant peut-être la résorption de l'hormone, d'une façon telle qu'elle puisse exercer son influence au maximum.

On peut faire également une autre hypothèse, et supposer que l'acide s'est combiné à la testostérone en estérifiant sa fonction alcool; à la vérité, il ne semble pas que dans le cas de l'acide palmitique, tel soit le mécanisme de son action activante. Nous verrons en effet plus loin que le palmitate de testostérone est presque inactif. Cependant, cette hypothèse a conduit les chimistes à préparer différents esters de la testostérone; elle conserve donc un intérêt au moins historique, en nous donnant une des raisons pour lesquelles, moins d'un an après la préparation de cette hormone, on commençait déjà à faire l'étude de ses esters.

D'autres raisons ont poussé à préparer ces esters : ce sont les données acquises dans un domaine parallèle, celui de la folliculine; on sait en effet depuis plusieurs années que certains esters de la folliculine, notamment le benzoate de di-hydro-folliculine, sont notablement plus actifs sur les caractères sexuels secondaires femelles que la folliculine même. C'est probablement en se souvenant du benzoate de di-hydro-folliculine que Deanesly et Parkes (*loc. cit.*) ont préparé le benzoate de testostérone; ils ont fait l'essai de cet ester sur la crête du chapon. Avec une dose totale de 1 milligramme fractionnée en plusieurs injections ils n'ont pas obtenu d'effet.

Gallow [16] avait déjà préparé le benzoate d'androstérone, et cherché son action sur le chapon ; il avait constaté que cet

ester a une action retardée et prolongée, par rapport à celle de l'androsterone. Ruzicka et Wettstein [17] confirment que le benzoate de testosterone est inactif sur la crête du chapon, même à la dose quotidienne de 1 milligramme, mais ils observent, constatation que n'avaient pas faite les auteurs précédents, qu'il est fort actif sur les glandes génitales accessoires du rat castré, et supérieur, en ce qui concerne ce test, à la testosterone.

Pour le benzoate d'androsterone, ils constatent comme Callow qu'il a une action retardée sur la crête du chapon, mais non sur les organes du rat. G. Roussel a étudié l'action de l'acétate de testosterone sur la crête du chapon et sur les vésicules séminales du rat impubère [18]; dans ces expériences, il a obtenu non seulement la croissance de la crête du chapon, mais encore la restitution des autres caractères sexuels secondaires, notamment, des caractères fonctionnels : chant et instinct sexuel; et en ce qui concerne le rat impubère, une action de croissance sur les glandes accessoires, plus prononcée que celle de la testosterone.

Tschopp publie également des expériences avec l'acétate de testosterone [19]; sur le chapon, il observe que l'action de l'acétate de testosterone est inférieure à celle de la testosterone. Sur le rat castré il trouve au contraire que l'action de l'ester est plus forte que celle de la testosterone.

Miescher, Wettstein, Tschopp [20] ont étudié toute une série d'esters de la testosterone : les formiate, acétate, propionate, butyrate, iso-butyrate, valérianate, isovalérianate, caproate, palmitate, stéarate et benzoate de testosterone.

Cet important travail n'a encore fait l'objet que d'une brève communication, les auteurs se réservant de publier par la suite un travail plus étendu; ils indiquent cependant déjà les résultats essentiels qu'ils ont obtenus.

Leurs expériences ont porté sur des chapons et sur des rats castrés; pour eux ce sont les esters résultant de la combinaison de la testosterone avec les acides les plus bas de la série, c'est-à-dire l'acide formique, l'acide acétique et l'acide propionique, qui sont les plus actifs. Ils indiquent même que leurs effets sur les glandes accessoires du rat dépassent considérablement ceux de la testosterone, et remarquent en

outre que le propionate a une influence beaucoup plus prolongée que celle de la testostérone. Si, au contraire, on prend les esters supérieurs à partir du butyrate jusqu'au stéarate, on constate que leur activité diminue au fur et à mesure qu'on s'élève dans la série; de même ils trouvent le benzoate inactif.

A. Parkes [21] a fait l'étude de l'acétate et du propionate de testostérone; ses expériences ont porté sur des rats castrés; il a observé que ces esters sont beaucoup plus actifs que l'hormone libre, et que leur action est plus prolongée. De ces deux derniers c'est le propionate qui lui a paru l'emporter sur l'acétate.

Enfin Ruzicka et Wettstein (*loc. cit.*) ont fait une étude analogue; pour eux comme pour Miescher, le formiate, l'acétate et le propionate sont les esters les plus actifs sur la crête du chapon. Ils estiment que l'unité physiologique active de ces trois corps est de 20 γ , celle de la testostérone étant de 15 γ ; le butyrate vient ensuite (unité active : 60 γ) puis l'isobutyrate (70 γ), le valérienate (200 γ), l'isovalérienate (250 γ), le caproate (350 γ) et enfin le palmitate, le stéarate et le benzoate (supérieurs à 1.000 γ).

Chez le rat castré, ils constatent également que l'action de certains esters est plus forte que celle de la testostérone; le formiate et l'acétate leur a paru 3 à 4 fois plus actif que l'hormone libre, et le propionate 12 à 17 fois.

Nous voyons donc, d'après tous ces travaux qui concordent entre eux, que les esters de la testostérone ont une action quelque peu différente de celle de la testostérone elle-même.

Pour résumer brièvement ces données, on peut dire que :

1° Sur la crête du chapon les esters inférieurs (formiate, acétate, propionate) ont une action égale ou peu inférieure à celle de la testostérone; les esters supérieurs se montrent de moins en moins actifs au fur et à mesure que leur chaîne s'allonge.

2° Sur les glandes accessoires du rat castré, les esters inférieurs (formiate, acétate, propionate) sont plus actifs que la testostérone, et leur action est plus prolongée.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons réalisé des expériences avec les esters suivants de la testostérone : l'acétate, le triméthylacétate, le valériate, l'isovalériate et le propionate. Ces expériences ont eu principalement pour but de comparer entre eux ces différents esters, afin de voir si leur activité n'est pas différente. C'est en somme un travail analogue à celui qui avait déjà été fait par Ruzicka et Wettstein [17] d'une part, Miescher, Wettstein et Tschopp [20] d'autre part, ou qui était encore en cours d'exécution au moment où nous commençons nos expériences.

Le travail de Miescher, Wettstein et Tschopp, a paru en effet alors que nous étions en train de réaliser le nôtre. Cependant, malgré la similitude de l'objet, notre travail n'est pas la simple répétition des précédents, car, comme on le verra, nous avons effectué la comparaison entre ces esters, avec une méthode très différente de celle employée par les autres auteurs. Nous avons en outre fait quelques expériences avec la testostérone elle-même, et ces dernières nous ont permis de déceler un phénomène particulier que nous n'avons rencontré qu'avec la testostérone non estérifiée, et que nous rapportons avec quelques détails.

Nous envisagerons donc successivement la testostérone, puis ses esters.

CHAPITRE PREMIER

EXPÉRIENCES AVEC LA TESTOSTÉRONE

Ces expériences ont été faites soit sur des chapons, soit sur des rats. Nous ne donnerons que peu de détails sur ces dernières.

1° EXPÉRIENCES SUR LE RAT. — On trouvera plus loin les protocoles de deux expériences réalisées sur le rat ; dans l'une la testostérone a été injectée à des rats mâles infantiles âgés de vingt-quatre jours, et dans l'autre à des rats adultes castrés.

Dans les deux expériences le produit avait été injecté aux mêmes doses, c'est-à-dire 3 injections de 2 milligrammes à raison d'une tous les deux jours. Chose curieuse, à l'autopsie pratiquée deux jours après la dernière injection dans les deux expériences, l'effet de l'hormone semble avoir été sensiblement plus marqué sur les rats infantiles que sur les rats castrés. Chez les premiers en effet, les vésicules atteignaient le poids de 213 milligrammes pour 100 grammes de poids corporel (témoins de même âge : 45 milligrammes pour 100 grammes), tandis que chez les seconds les vésicules atteignaient seulement 80 milligrammes pour 100 grammes (témoins castrés : 26 milligrammes pour 100).

En ce qui concerne la comparaison avec l'action des esters sur le rat, nous traiterons cette question plus loin à propos des esters.

En somme, nous confirmons dans l'ensemble que la testostérone provoque le développement des glandes génitales accessoires des rongeurs.

2° EXPÉRIENCES SUR LES CHAPONS. — Ces expériences ont porté, comme les autres du reste, sur un lot de chapons qui avaient été castrés en septembre 1932 à l'âge de quatre mois; les essais effectués à partir de janvier 1936 l'ont donc été sur des bêtes castrées depuis quatre ans. La crête de ces oiseaux

était à l'état de régression complète, ce qui au bout d'un délai aussi prolongé, permet d'affirmer qu'ils n'étaient pas porteurs de nodules testiculaires de régénération.

Sur ces oiseaux qui jusque-là n'avaient subi aucune espèce d'intervention, la testostérone s'est montrée quasi inactive. Alors que les auteurs qui ont fait avant nous des essais avec cet hormone sur les chapons ont fixé son unité physiologique à 15 γ , ce qui correspond comme nous le verrons plus loin, au début de la reprise de la crête, nous avons observé que des doses même beaucoup plus fortes sont dénuées de tout effet; on en verra deux exemples d'après les données suivantes :

a) *Chapon (bague gris bleuté) :*

Croissance de la crête :

Testostérone, 2 milligrammes par jour	
pendant trois jours.	0
Testostérone, 4 milligrammes par jour	
pendant quatre jours.	+ 1 millimètre.

b) *Chapon (bague violette) :*

Croissance de la crête :

Testostérone, 2 milligrammes par jour	
pendant sept jours.	+ 2 millimètres.

Après cessation des injections nouvelle croissance de
2 millimètres ;

Testostérone, 6 milligrammes par jour	
pendant six jours	+ 5 millimètres.

Ces données sont objectivées par les courbes des figures 1 et 2.

On voit donc qu'avec des doses quotidiennes qui n'ont pas été inférieures à 2 milligrammes, c'est-à-dire 100 fois plus fortes que celles fixées par les auteurs pour l'unité, nous n'avons obtenu que des résultats nuls ou très médiocres. Il a fallu pousser la dose à 6 milligrammes par jour, pour obtenir une croissance appréciable (+ 5 millimètres en six jours) ; nous nous attendions cependant à observer une reprise très rapide de la croissance. Au contraire, les chapons du même

lot qui ont été traités avec les esters de la testostérone ont réagi immédiatement avec des doses très faibles.

On en verra deux exemples dans les données suivantes, où les doses ont été respectivement de 20 γ et 40 γ par jour.

a) *Chapon (bague blanche)* :

Croissance de la crête :

Acétate de testostérone, 20 γ par jour
pendant neuf jours. + 2 millimètres.

b) *Chapon (bague bleue)* :

Acétate de testostérone, 40 γ par jour
pendant treize jours + 7 millimètres.

Ces données sont objectivées par les courbes des figures 1 et 2.

On voit que les résultats obtenus dans cette dernière expé-

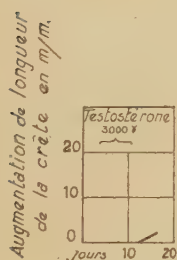


FIG. 1.

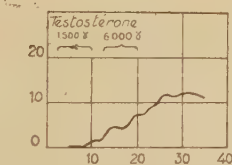


FIG. 2.

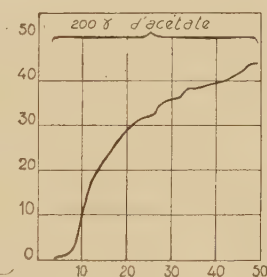


FIG. 3.

rience ont été sensiblement analogues au point de vue croissance de la crête, à ceux de la précédente; faudrait-il en conclure que contrairement aux données des auteurs la testostérone est cent fois moins active que son acétate? Nous n'avons pas pensé qu'on puisse conclure de cette façon sans un examen plus approfondi des faits. Nous avons donc pris des chapons auxquels nous venions d'administrer de l'acétate de testostérone, et dont la crête avait réagi, après avoir attendu quelques jours pour laisser à celle-ci le temps nécessaire sinon pour revenir complètement à son état antérieur, du moins

pour accuser une régression nette, et nous avons alors recommencé des injections quotidiennes de testostérone à des doses très faibles de 20 et 40 γ , égales à celles indiquées par les auteurs.

a) *Chapon (bague verte)* :

Après traitement avec 100 γ par jour d'acétate de testostérone :

Croissance de la crête :

Testostérone, 20 γ par jour pendant trois jours	+ 4 millimètres.
Testostérone, 40 γ par jour pendant six jours	+ 7 millimètres.

b) *Chapon (bague bleue)* :

Après traitement avec 40 γ par jour d'acétate de testostérone pendant treize jours :

Croissance de la crête :

Testostérone, 40 γ par jour pendant huit jours	+ 3 millimètres.
---	------------------

c) *Chapon (bague noire)* :

Après traitement avec 200 γ par jour d'acétate de testostérone :

Croissance de la crête :

Testostérone, 80 γ par jour pendant sept jours	+ 5 millimètres.
---	------------------

d) *Chapon (bague blanche)* :

Après traitement avec 20 γ par jour d'acétate de testostérone :

Croissance de la crête :

Testostérone, 200 γ par jour pendant huit jours	+ 8 millimètres.
--	------------------

Ces données sont objectivées par les courbes des figures 4, 5, 6, 7.

On voit que dans ces expériences, la croissance a été nette

même avec des doses de 20 γ de testostérone; il semble donc que le fait d'une croissance provoquée préalable a sensibilisé pour ainsi dire la crête à la testostérone, puisque cet appendice

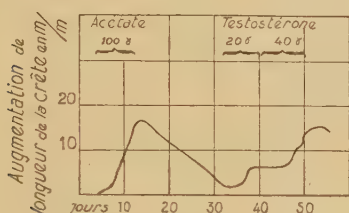


FIG. 4.

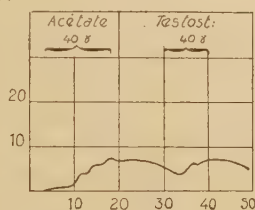


FIG. 5.

est devenu maintenant sensible à des doses aussi faibles que 40 et même 20 γ .

Ce fait permet dans une certaine mesure de dire que les esters de la testostérone, l'acétate notamment, sont beaucoup plus actifs sur la crête du chapon que l'hormone même. Cette conclusion doit cependant être complétée, en spécifiant qu'elle vise des chapons castrés depuis longtemps, et en état de régression complète. Si les auteurs ont trouvé auparavant que la testostérone est aussi active que certains de ses esters, c'est vraisemblablement d'après cette donnée, parce qu'ils ont pra-

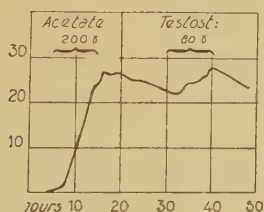


FIG. 6.

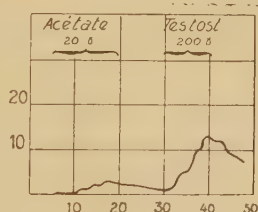


FIG. 7.

tiqué leurs essais sur des oiseaux qui avaient été, soit castrés depuis peu de temps, soit soumis d'une façon régulière à des injections d'hormone. Il resterait évidemment à préciser les modalités de ce phénomène, il faudrait déterminer le temps de castration minimum au bout duquel la sensibilité de la crête à la testostérone disparaît; il faudrait également rechercher

combien de temps dure la sensibilité artificiellement conférée par des injections actives. Ces expériences demandent un délai assez long pour être menées à bien, et c'est la raison pour laquelle nous n'avons pas pu les entreprendre.

Sur la cause même de la sensibilisation par les esters, on peut seulement faire des hypothèses, il y en a une qui vient de suite à l'esprit : il semble permis de faire un rapprochement entre ce phénomène, et le fait que certains acides gras sont capables d'augmenter l'activité de l'hormone. Or, dans les esters de la testostérone il y a justement présence d'une molécule d'acide gras à l'état de combinaison avec l'hormone; on peut donc se demander si ce n'est pas pour cette raison que ces esters sont d'emblée actifs sur les caractères sexuels secondaires, et si, pour être active, la testostérone libre ne doit pas subir une estérification analogue dans l'organisme même.

CHAPITRE II

EXPÉRIENCES AVEC LES ESTERS DE LA TESTOSTÉRONE

Nous avons vu plus haut en rapportant les travaux des auteurs, que les esters de la testostérone ont une action quelque peu différente au point de vue quantitatif, de celle de l'hormone elle-même. Ces différences paraissent d'ailleurs varier un peu selon le test choisi, et le résultat de ces conséquences n'est pas exactement le même, suivant que les expériences ont porté sur le rat ou sur le chapon. Nous avons fait de notre côté des essais de comparaison sur ces deux espèces, et nous allons les rapporter séparément.

1° EXPÉRIENCES SUR LE RAT. — D'après l'exposé bibliographique que nous avons fait précédemment, les auteurs sont à peu près d'accord pour considérer que les esters inférieurs de la testostérone, c'est-à-dire le formiate, l'acétate et le propionate, sont plus actifs sur la croissance des glandes accessoires

du rat mâle que la testostérone. L'action du propionate serait également plus prolongée.

Les esters supérieurs, butyrate, isobutyrate, valérianate, isovalérianate, caproate, palmitate, stéarate, diminueraient d'activité au fur et à mesure que le poids moléculaire du radical estérifiant augmente. Les essais que nous avons faits ont porté soit sur des rats mâles impubères, soit sur des rats adultes castrés.

Les résultats obtenus, ainsi qu'on va le voir, confirment les données biographiques. On trouvera en annexe les protocoles détaillés de nos expériences; nous nous contenterons ici d'en donner le résumé et la conclusion.

Voici d'abord les poids relatifs des glandes accessoires : vésicules + prostate de rats impubères âgés de vingt-quatre jours au début de l'expérience, et qui ont reçu 5 injections de 2 milligrammes des dérivés essayés, à raison d'une injection tous les deux jours. L'autopsie a été pratiquée quarante-huit heures après la dernière injection. Nous donnons ci-dessous le poids en milligrammes des glandes accessoires rapporté à 100 grammes de poids vif, de façon à permettre la comparaison :

Testostérone	243	milligrammes.
Triméthylacétate	95	—
Propionate	744	—
Valérianate	312	—
Isovalérianate	162	—
Témoins	18	—

On voit nettement que c'est le propionate qui s'est montré le plus actif dans cette expérience, la testostérone elle-même a une action inférieure à celle du valérianate, mais nette néanmoins, si on compare le poids des glandes des sujets auxquels on l'a injecté (243 milligrammes pour 100 grammes de poids corporel) à celui des témoins (18 milligrammes pour 100 grammes de poids corporel).

Voici maintenant une autre expérience, dans laquelle une seule injection de 2 milligrammes a été pratiquée, et l'autopsie faite dix jours plus tard.

Les chiffres suivants sont également ceux des poids relatifs des glandes accessoires :

Testostérone	35	milligrammes.
Triméthylacétate	34	—
Propionate	387	—
Valérianate	69	—
Isovalérianate	39	—
Témoins	48	—

Là encore, c'est le propionate qui est le plus actif, et les autres corps ont manifesté une activité à peine sensible. Cette expérience à notre avis, concorde parfaitement avec l'opinion de Miescher, Wettstein et Tschopp, qui trouvent que le propionate a une action beaucoup plus prolongée que celle de la testostérone. Nous voyons en effet ici, que dix jours après une injection de testostérone, le poids des glandes accessoires dépasse à peine celui des témoins (35 milligrammes pour 400 grammes de poids corporel, contre 48 milligrammes pour 400 grammes de poids corporel). Les choses se sont passées comme si, durant ces dix jours, les glandes accessoires avaient eu le temps de croître puis de décroître.

Au contraire, avec une seule injection de propionate la croissance des glandes accessoires a pu persister, puisque le poids relatif de ces glandes était dix jours plus tard de 387 milligrammes pour 400 grammes de poids corporel.

Sur les rats castrés, les résultats que nous avons obtenus sont du même ordre, mais montrent encore mieux la supériorité des esters de la testostérone sur la testostérone même.

Voici les résultats d'une expérience, dans laquelle les rats ont reçu de deux jours en deux jours 5 injections de 2 milligrammes de chaque dérivé ; les chiffres indiquent comme précédemment les poids relatifs des vésicules séminales (vésicules seulement) prélevées deux jours après la dernière injection :

Testostérone	81	milligrammes.
Acétate	790	—
Triméthylacétate	248	—
Propionate	583	—
Valérianate	287	—
Isovalérianate	349	—
Témoins	26	—

Ici c'est l'acétate qui paraît le plus actif, son action dépasse même sensiblement celle du propionate, ce dernier venant au

deuxième rang, puis le valérianate, le triméthylacétate et enfin la testostérone.

En somme, ces différentes expériences nous portent à conclure que les esters de la testostérone, tout au moins les premiers termes d'entre eux, ont une action sensiblement plus forte que l'hormone libre. Nous pouvons, bien entendu, nous demander si cette différence n'est pas due à un phénomène analogue à celui que nous avons observé sur les chapons, chez lesquels la testostérone ne semble agir qu'après sensibilisation préalable. Pour les rats castrés cette hypothèse peut, à notre avis, être soulevée, car il s'était écoulé entre l'opération et le début des injections une période d'environ quatre mois, qui, *a priori*, étant donné la brièveté de la vie de cette espèce, semble équivaloir à une ou deux années de la vie d'un coq; mais il est évident également, qu'elle ne peut pas être invoquée dans le cas de bêtes impubères, qui se trouvent dans des conditions tout à fait différentes. Remarquons d'ailleurs que chez ces dernières, la testostérone semble avoir, d'après les données de la première expérience rapportée ci-dessus, une action plus forte que chez les adultes castrés. En effet, chez les rats impubères, son action vient immédiatement après celle du valérianate (valérianate 312 milligrammes pour 100 grammes de poids corporel; testostérone 213 milligrammes pour 100 grammes de poids corporel), tandis que chez les rats castrés elle vient en dernier (triméthylacétate: 218 milligrammes pour 100 grammes de poids corporel; testostérone: 81 milligrammes pour 100 grammes de poids corporel).

Pour conclure, il semble donc bien que les esters de la testostérone sont plus actifs sur les glandes accessoires du rat castré que la testostérone même, mais ce fait n'est plus aussi net chez les rats impubères, et, comme nous venons de le signaler, on peut se demander si chez les rats castrés il ne tient pas à cette absence de sensibilisation que nous avons observée chez les chapons castrés depuis longtemps.

2° EXPÉRIENCES SUR LES CHAPONS. — Nous avons vu précédemment que l'opinion des auteurs sur l'action des esters est quelque peu différente s'il s'agit de la crête du chapon ou des glandes génitales accessoires du rat. Alors que pour le rat,

on considère en général que les esters sont plus actifs que la testostérone, pour la crête c'est l'opinion inverse qui prévaut : la testostérone serait la plus active et l'influence des esters irait en décroissant au fur et à mesure que le poids moléculaire du radical estérifiant augmente.

Nous avons vu dans un paragraphe précédent ce qu'il faut penser de cette opinion. En réalité, si on s'adresse à des chapons castrés depuis longtemps, et non sensibilisés au préalable par des injections d'un ester quelconque de la testostérone, cette dernière n'a qu'une action extrêmement faible. Si, au contraire, on s'adresse à des oiseaux dont la crête a présenté une croissance sous l'influence d'une série d'injections d'acétate de testostérone, et qui est en train de décroître, la testostérone manifeste alors une action sensiblement comparable à celle de ses esters les plus actifs.

Nous avons traité cette question d'une manière spéciale dans un paragraphe précédent, aussi n'y reviendrons-nous pas ; le présent chapitre aura seulement pour but de comparer entre eux les esters de la testostérone en ce qui concerne leur action sur la crête du chapon.

Nos expériences ayant eu pour objet de comparer les esters, nous avons eu tout d'abord à choisir une méthode expérimentale permettant d'effectuer cette comparaison de la manière la plus nette possible; il ne nous a pas semblé à cet égard que les procédés employés avant nous aient donné toute satisfaction; ceux-ci en effet, comportent une période d'observation extrêmement brève, qui n'excède jamais une semaine à dix jours au maximum; or, le développement de la crête est un phénomène très lent qui dure des mois à l'état physiologique, et il nous semble qu'en opérant ainsi on ne saisit que le début d'une action dont la continuation reste dans l'obscurité.

Funck, Harrow, Lywa [20] utilisant des Leghorn blancs castrés à l'âge de deux mois, les observent pendant dix jours et mesurent la hauteur de la crête; ils ont proposé une unité coq. qui serait la quantité d'hormone qui provoque une augmentation moyenne de 10 millimètres de hauteur en dix jours sur 6 oiseaux.

Gallagher et Koch [23], mesurent la longueur et la hauteur de la crête et les totalisent. Ils font 5 injections quotidien-

nes successives et définissent l'unité chapon, comme la dose quotidienne qui provoque en cinq jours une augmentation moyenne de 5 millimètres de la somme longueur plus hauteur chez 3 chapons Leghorn dorés.

Laqueur et ses collaborateurs [24, 25, 26] ont introduit dans le test du chapon la mesure de la surface de la crête. Ils ont réalisé celle-ci, soit directement en photographiant l'ombre de la crête portée sur du papier sensible et en mesurant la surface de l'image avec un planimètre, soit arbitrairement en calculant le produit de la hauteur par la longueur. La comparaison des deux méthodes leur a montré qu'entre le produit longueur par hauteur, et la surface réelle, existe une corrélation à peu près constante qui répond au coefficient 0,86, ce qui signifie que la surface réelle de la crête, est égale aux 86/100 du produit longueur multiplié par hauteur.

Ils définissent l'unité chapon comme la quantité quotidienne d'hormone qui, injectée quatre jours de suite, provoque une augmentation de la surface de la crête de 15 p. 100.

Tscherning [27] a élaboré une méthode qui a été utilisée pour l'essai des préparations de Butenandt, et dont le principe est analogue à celui de Laqueur. Il photographie l'ombre de la crête et mesure sa surface avec le planimètre. L'unité chapon qu'il définit est la dose quotidienne qui injectée deux jours consécutifs, provoque le troisième et le quatrième jour une augmentation de surface de 20 p. 100 chez 3 chapons.

On voit par conséquent, que tous ces auteurs se bornent à observer la croissance de la crête pendant un temps très bref. Quand on réfléchit que la longueur de la crête à l'état de régression complète est d'environ 5 centimètres, et que la crête à son état de développement entier peut atteindre 14 ou 15 centimètres, on remarque que les augmentations de 2 ou 3 millimètres sur lesquels se basent ces auteurs, sont vraiment très minimes. Pour les mesures de surface l'écart est encore plus grand ; la surface de la crête d'un chapon est de l'ordre de 700 millim. car., celle d'un coq entier de 13.000 millim. car., soit une différence de 1.700 p. 100 ; une augmentation de 15 p. 100 par conséquent comme la mesure Laqueur est vraiment tout à fait liminaire.

Nous avons procédé tout à fait différemment, et nous nous

sommes adressée à un phénomène qui paraît avoir été signalé pour la première fois par Laqueur [24]. Lorsqu'on injecte quotidiennement pendant un temps assez long une faible quantité d'hormone, on constate que la crête après avoir présenté une phase de croissance reste stable à un degré intermédiaire de développement. Ce phénomène a été étudié par P. Gley [28], qui a constaté que pour une dose donnée d'hormone, on arrive à un degré déterminé de croissance. Si on augmente alors la dose, un nouveau développement se produit, et on arrive à un nouvel état d'équilibre (fig. 8) ; ce phénomène évoque la comparaison avec les états d'équilibre qu'on décrit en chimie organique pour les réactions réversibles, et il a amené ce

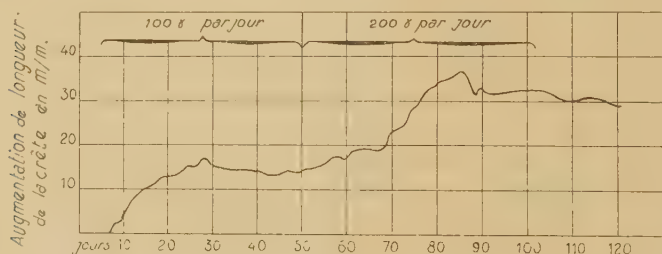


FIG. 8.

dernier auteur à émettre l'hypothèse que l'hormone se combine dans les tissus mêmes de la crête avec une substance indifférente ; il nous a paru particulièrement propre pour effectuer la comparaison entre l'activité des différents esters de la testostérone, cette comparaison devant alors se faire sur des oiseaux recevant des doses semblables de ces esters ; les différences entre ceux-ci doivent se traduire par des degrés de développement stable différents. Remarquons que certaines constatations qui ont été récemment faites par Miescher [29] permettent de prévoir qu'en opérant de la sorte, les résultats obtenus doivent être sensiblement différents de ceux observés dans les expériences de courte durée. Miescher, en effet, a constaté que certains esters de la testostérone, le propionate notamment, ont une action plus prolongée que celle de leurs homologues ; si l'on suit la croissance de la crête après 6 injections de propionate de testostérone, on s'aperçoit que le

maximum de croissance de l'appendice se produit deux ou trois jours plus tard qu'avec un autre ester. Des faits analogues ont d'ailleurs été observés par Parkes et Deanesly, et par Miescher lui-même (*loc. cit.*), chez les rats castrés. Ici encore, le développement des vésicules séminales provoqué par le propionate continue après la cessation des injections plus longtemps qu'avec les autres esters ; or dans une expérience



FIG. 9.

de longue durée, il est bien évident que les effets des injections nécessaires vont s'additionner. Pour un dérivé dont l'action est prolongée dans le temps, nous aurons donc sommation des effets des injections antérieures, et on peut en déduire que l'effet total sera plus marqué qu'avec des dérivés dont l'action est transitoire. Cette expérience nous a donné les résultats que nous escomptions, et c'est bien le propionate, comme on va le voir, qui dans ces conditions s'est montré le plus actif. Nous l'avons réalisé de la façon suivante.

Des essais préliminaires ayant montré qu'une dose de 100 γ d'acétate de testostérone provoque un développement de la crête intermédiaire entre l'état de régression et l'état de croissance complète, nous avons choisi cette dose pour

réaliser l'expérience ; nous avons donc injecté à une série de 5 chapons, des doses de 100 γ d'acétate, de triméthylacétate, de propionate, de valérianate, et d'isovalérianate de testostérone. Les injections étaient faites tous les jours, et l'expérience a duré deux mois, les mesures de crêtes étant faites tous les jours, ou tous les deux jours. On trouvera dans le graphique suivant (fig. 9), le résultat de cette expérience. Dans ce graphique, chaque courbe représente l'augmentation de la longueur de la crête sous l'influence des injections, les expériences étant très comparables entre elles, puisque les oiseaux étaient de même espèce, de même âge, et avaient été castrés à la même époque. Nous indiquons seulement dans ce graphique, l'augmentation de la longueur de la crête par rapport à son état de régression complète, c'est-à-dire la différence entre les longueurs mesurées et la longueur avant les injections.

Remarquons d'ailleurs que nos oiseaux avaient sensiblement la même longueur de crête à l'état de régression complète (5 centimètres). On constate que toutes les courbes ont la même allure ; elles présentent d'abord une phase d'ascension puis une phase d'état, mais ce qu'il y a de significatif, c'est que cette phase d'état qui correspond à l'équilibre de croissance obtenu sous l'influence de doses égales de chaque ester, s'inscrit à un niveau différent. Ceci nous permet d'établir une sorte de hiérarchie entre l'action de ces esters, et cette hiérarchie se fait dans l'ordre suivant à partir du moins actif : triméthyl-acétate, acétate, valérianate, isovalérianate et propionate.

Ce résultat comme on le voit, est sensiblement différent de celui obtenu par les auteurs des expériences de courte durée. C'étaient dans celles-ci les esters inférieurs, formiate et acétate qui se montraient les plus actifs ; dans notre essai au contraire, c'est un terme intermédiaire : le propionate, qui montre cette supériorité ; la prévision que permettait de faire la remarque de Miescher relative à la persistance d'action du propionate, se montré donc parfaitement exacte.

D'ailleurs notre conclusion s'accorde avec les expériences faites par les auteurs sur les rats castrés ; dans ces dernières en effet, c'est le propionate qui est considéré généralement

comme le plus actif. Il y avait entre les conclusions des auteurs un désaccord, suivant que les expériences avaient été faites sur des rats castrés ou sur des chapons ; avec notre méthode ce désaccord disparaît, puisque nous arrivons à la même conclusion. Il est certain que les expériences réalisées sur les rats castrés étaient beaucoup plus proches des réalités physiologiques que celles faites sur le chapon ; le rat en effet, est un animal dont le développement est très rapide ; une période de dix jours d'injection est donc assez longue chez le rat castré pour provoquer un développement des glandes génitales accessoires, comparable à ce qu'il est chez l'animal entier ; chez le chapon, au contraire, une période de quatre ou cinq jours d'injection est tout à fait insuffisante, puisque normalement il faut plusieurs mois pour que la crête atteigne son développement complet. Il y avait donc une très grande différence en la manière dont on avait comparé l'action des esters de la testostérone chez le rat et chez le chapon ; chez la première espèce les auteurs avaient étudié un développement normal, dans la deuxième ils avaient seulement étudié le début du développement.

Ce sont évidemment des préoccupations pratiques qui avaient amené à limiter ainsi la durée d'observation chez les chapons ; un essai ne durant que cinq jours offre en effet aux chimistes des facilités que ne permet pas une expérience de deux mois.

Les méthodes actuelles de « Standardisation biologique » offrent évidemment une grande utilité, mais encore faut-il qu'elles se rapprochent suffisamment des conditions réelles pour pouvoir donner des résultats exacts ; quand elles s'en écartent par trop, comme cela nous paraît être le cas dans les essais de brève durée effectués sur des chapons, on s'expose à en tirer des conclusions inexactes.

Nous voyons donc en définitive, que l'action de la testostérone et de ses esters est sensiblement la même chez les Rongeurs et chez les Gallinacés. Chez les uns et chez les autres la testostérone est peu active, on peut même se demander si la faible activité qu'on réussit à mettre en évidence ne serait pas due à une estérification au lieu même de l'injection par les acides gras du tissu cellulaire sous-cutané ; les curieuses

expériences de Parkes et Deanesly sur l'activation de cette hormone sur les acides gras, quand deux produits sont injectés en un même point du corps, nous autorisent à formuler cette hypothèse. La forme active de l'hormone paraît bien être celle de l'ester. Parmi les esters qui ont été étudiés c'est le propionate qui est le plus actif ; ce fait avait été reconnu sur le rat par les auteurs, et les expériences montrent qu'il en est de même sur les chapons, contrairement à ce qui a été dit auparavant. On peut se demander quel est l'ester physiologique, en d'autres termes sous la forme de quel ester l'hormone est sécrétée et circule à l'état normal dans l'organisme ? Cette question ne paraît pas avoir été encore abordée, elle reste à élucider pour connaître plus complètement la physiologie de l'hormone mâle.

TROISIÈME PARTIE

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

CHAPITRE PREMIER

EXPÉRIENCES SUR CHAPONS

Ces expériences ont été effectuées sur un lot de chapons Leghorn blancs. Ces animaux avaient été castrés en septembre 1932, époque à laquelle ils étaient tous âgés de quatre mois. Les expériences ont commencé en janvier 1936, et les oiseaux qui ont été employés dans celles-ci avaient tous une crête à l'état de régression complète. Les castrations avaient donc été correctement réalisées, car, dans l'intervalle de trois ans et quatre mois qui a séparé l'opération du début des expériences, l'existence d'un nodule de régénération se serait traduite par la croissance de la crête ; le fait s'était produit d'ailleurs pour certains sujets qui, bien entendu, n'ont pas été utilisés pour les expériences.

Les mesures de crêtes ont toutes été effectuées de la même façon, suivant le procédé de Pézard ; on mesure la longueur de la crête en plaçant le 0 d'un double décimètre au niveau de l'insertion de la crête sur le bec, on lit la longueur au niveau d'un crétilon repéré à la partie postérieure de l'organe.

Nous n'avons tenu compte que de la longueur et laissé de côté la hauteur dont la mesure est souvent aléatoire. Dans les protocoles suivants, nous n'avons pas donné, ce qui aurait été fastidieux, les chiffres des mesures de crêtes effectuées au jour le jour ; nous nous sommes contentés d'indiquer des chiffres

repères mesurés aux époques les plus significatives des expériences.

Dans les graphiques qui ont déjà été utilisés dans le texte, et dont chacun se rapporte à un des protocoles suivants, on trouvera du reste des mesures exactes relevées jour par jour.

Les observations relatives à l'instinct sexuel ont été faites de la façon suivante : les chapons en expérience étaient placés dans une volière spéciale, et au moment où l'essai était tenté, une poule de même race était introduite dans le poulailler. Il est nécessaire d'opérer ainsi, car si on procède à l'inverse, et si on introduit un coq dans un poulailler où se trouvent les poules, on observe en général, que l'oiseau est effarouché et ne manifeste pas son instinct. Bien entendu pour affirmer que l'essai a été positif, nous ne nous sommes pas contentés d'avoir observé la parade de l'aile, et n'avons tenu compte que des actes réellement accomplis.

Les injections ont toutes été pratiquées par voie sous-cutanée, sous la peau de la cuisse ; les solutions huileuses ont toujours été très bien résorbées et nous n'avons jamais observé d'incidents locaux.

CHAPON BAGUE GRIS BLEUTÉ. — Le 13 janvier 1936 cet oiseau pesait 2 kilogr. 600 et la longueur de sa crête était de 54 mm. 5 ; il reçoit à partir de ce jour une injection quotidienne sous-cutanée de 0 gr. 002 de testostérone en solution dans 1 cent. cube d'huile d'olive.

Le 16, la longueur de sa crête n'a pas varié ; on double alors la dose, et, malgré cela, le 20, la longueur n'a pas dépassé 55 mm. 5. On arrête alors les injections.

Le 22 janvier, la longueur de la crête est de 56 millimètres ; à partir de ce jour et pendant neuf jours consécutifs, c'est-à-dire jusqu'au 31, on badigeonne tous les jours sa crête avec une solution huileuse contenant 2 milligrammes d'acétate de testostérone par centimètre cube. Sa crête croît rapidement et atteint le 1^{er} février une longueur de 67 millimètres ; elle a donc augmenté de 11 millimètres en dix jours sous l'influence des badigeonnages.

Jusqu'au 20 février l'animal ne reçoit aucune injection, et sa crête régresse progressivement. A cette dernière date elle

est tombée à 63 millimètres ; à ce moment on injecte de l'acétate de testostérone obtenu par acétylation de la testostérone, à raison de 20 γ par jour (dans 1 cent. cube d'huile d'olive) ; au bout de cinq jours de ce traitement, la crête loin de se remettre à croître a encore régressé, et sa longueur s'est réduite à 61 millimètres. On double alors la dose : 40 γ , la crête régresse toujours et le 2 mars est à 60 millimètres ; on double encore la dose : 80 γ , cette fois-ci la régression s'arrête, et le 6 mars la longueur est de 61 millimètres ; on double une nouvelle fois la dose, il reçoit alors 160 γ par jour. Le 13 mars, la croissance est presque stationnaire puisque la longueur est de 62 millimètres seulement ; cependant l'animal a chanté, et dans les jours qui suivent on observe une croissance progressive ; le 2 avril la longueur de la crête atteignait 68 mm. 3. A ce moment l'animal avait engraisé et pesait 2 kilogr. 700.

CHAPON BAGUE VIOLETTE. — Le 13 janvier 1936 cet oiseau pesait 2 kilogr. 710, et sa crête avait une longueur de 63 millimètres ; il reçoit alors des injections de 2 milligrammes de testostérone par jour.

Le 20 janvier, sa crête mesurait 63 millimètres ; on arrête alors les injections ; le 24 sa crête a augmenté un peu et atteint 67 millimètres ; on lui refait une série d'injections à raison de 6 milligrammes par jour.

Sous l'influence de cette dose élevée répétée jusqu'au 30 janvier inclusivement, la crête s'accroît et atteint à cette dernière date 72 millimètres ; dans les jours consécutifs malgré la cessation des injections, elle s'accroît encore et atteint le 7 février 75 millimètres.

Le 20 février, la crête mesurait encore 74 millimètres malgré un intervalle de repos de vingt jours. A ce moment, l'oiseau reçoit une série d'injections d'acétate de testostérone ; sous l'influence de doses successives de 20 γ pendant cinq jours (jusqu'au 24 inclusivement), puis de 40 γ jusqu'au 1^{er} mars, puis de 80 γ jusqu'au 6 mars ; la crête ne s'accroît guère, elle atteint seulement à cette dernière date 76 millimètres ; à ce moment on augmente encore la dose qui passe à 160 γ par jour, la crête présente alors une croissance nette.

On mesure :

Le 12 mars	79 millimètres.
Le 24 mars	82 mm. 5
Le 30 mars	86 millimètres.

Le 17 septembre la crête avait régressé à 61 millimètres ; il reçoit alors des injections quotidiennes de 100 γ de triméthylacétate de testostérone ; sa crête croît d'abord et atteint 69 millimètres le 28 septembre. A partir de ce moment sa croissance est extrêmement lente, le 6 octobre elle atteint 72 millimètres et reste à peu près stable jusqu'au 16 novembre, malgré quelques très légères fluctuations.

CHAPON BAGUE VERTE. — Le 13 janvier 1936, cet oiseau pesait 3 kilogr. 030 et la longueur de sa crête était de 60 millimètres ; il reçoit alors des injections quotidiennes de 2 milligrammes d'acétate de testostérone (dans 1 cent. cube d'huile d'olive).

Sous l'influence de ces injections sa crête s'accroît rapidement; elle atteint le 20, c'est-à-dire au bout d'une semaine, la longueur de 73 millimètres. On diminue alors la dose qui sera désormais seulement de 1 milligramme par jour jusqu'au 8 avril ; à ce moment on la réduit à 200 γ par jour jusqu'à la fin de l'expérience, le 4 juin, c'est-à-dire pendant près de quatre mois.

Pendant cette longue expérience on a observé non seulement la croissance de la crête, mais encore la restitution de deux des caractères sexuels secondaires mâles, c'est-à-dire le chant et l'instinct. La croissance de la crête a d'abord été très rapide puisque le 4 mars sa longueur atteignait 101 millimètres ; ensuite elle a été plus lente ; ce n'est que le 29 février qu'elle est arrivée à 120 millimètres et il a fallu encore presque un mois, c'est-à-dire le 25 mars pour atteindre 130 millimètres ; par la suite, sa longueur a présenté quelques oscillations entre 134 millimètres, longueur qu'elle ait jamais atteinte, et 128 millimètres, chiffre au-dessous duquel elle n'est jamais descendue.

Pendant cette période, la crête offrait l'aspect de celle des sujets entiers de cette race. Le chant est apparu le 29 janvier,

date à laquelle la longueur de la crête était de 94 millimètres, c'est-à-dire pour un développement incomplet de celle-ci ; par la suite il se produisait régulièrement tous les jours.

Des essais de côcher ont été pratiqués régulièrement à partir de cette date, mais ils n'ont été positifs que plus tard, le 21 février, date à laquelle l'animal a côché régulièrement plusieurs fois par jour.

Plus tard, lorsque à partir du 8 avril la dose quotidienne d'hormone a été réduite à 200 γ , cette fonction a disparu ; elle a persisté quelque temps après la diminution de la dose mais très irrégulièrement. Sous l'influence des injections, le poids avait un peu diminué et passé à 2 kilogr. 800.

Après la cessation des injections, le 4 juin, la crête a régressé rapidement ; le 26 juin elle ne mesurait plus que 91 millimètres.

Le 20 octobre, elle a régressé à 68 millimètres. Bien qu'elle ne soit pas revenue à son état de régression complète : 60 millimètres, on lui fait des injections d'acétate de testostérone, à raison de 100 γ par jour ; au bout de huit jours, le 28 octobre, la crête atteint 83 millimètres ; on cesse alors les injections et le 16 novembre elle est revenue à 70 millimètres. Le 18 novembre on commence alors de faibles doses de testostérone (20 γ par jour) et on observe une croissance faible mais manifeste. Le 21 novembre la longueur a atteint 74 millimètres, et chose notable, l'animal se met à chanter le 23, avec un développement cependant restreint de la crête.

CHAPON BAGUE BLANCHE. — Le 22 janvier 1936 cet oiseau pesait 2 kilogr. 210, et la longueur de sa crête était de 43 millimètres ; il reçoit alors des injections quotidiennes d'acétate de testostérone à raison de 20 γ par jour ; au bout de neuf injections, le 31 janvier, sa crête mesurait 47 millimètres ; le 5 février on arrête les injections.

Le 17 février après douze jours de repos, la crête mesurait 46 millimètres ; l'animal reçoit alors des injections quotidiennes de 200 γ de testostérone ; en huit jours sa crête s'accroît de 12 millimètres et mesure 58 millimètres ; on arrête alors les injections, elle régresse progressivement (53 millimètres le 6 mars), et l'animal reste au repos jusqu'au 17 sep-

tembre. A ce moment la crête est revenue à son état de régression primitive (45 mm. 5) ; on fait alors des injections quotidiennes de 100 γ de valérianate de testostérone, et la crête s'accroît assez rapidement. Le 27 octobre, elle atteint 74 millimètres et l'animal commence à chanter ; elle croît ensuite plus lentement et le 9 novembre elle atteint 81 millimètres, chiffre qu'elle conserve jusqu'au 18. A partir de cette date on double la dose qui passe à 200 γ par jour ; une nouvelle poussée de croissance se produit, et le 27 novembre la crête mesure 86 millimètres.

CHAPON BAGUE BLEUE. — Le 22 janvier 1936 cet oiseau pesait 3 kilogr. 100, et la longueur de sa crête était de 53 millimètres ; il reçoit alors des injections d'acétate de testostérone à raison de 40 γ par jour.

Le 1^{er} février, sa crête atteint 58 mm. 5 et le 5 février 60 millimètres ; elle a donc crû de 7 millimètres en treize jours ; à ce moment on arrête les injections.

Le 17 février la crête était à 57 millimètres ; l'oiseau reçoit des doses quotidiennes de 40 γ de testostérone, le 25, c'est-à-dire huit jours après, sa crête mesure 60 millimètres.

On laisse au repos jusqu'au 22 avril, à cette date sa crête mesure 55 millimètres, c'est-à-dire qu'elle est presque revenue à l'état de régression complète ; il reçoit alors des injections quotidiennes de 100 γ d'acétate de testostérone jusqu'au 5 juin ; pendant ce laps de temps, sa crête présente les fluctuations suivantes : elle croît d'abord et atteint 70 millimètres le 11 mai, puis, à partir de cette dernière date, elle reste stationnaire. A partir du 5 juin, on double la dose quotidienne qui passe à 200 γ , et on continue cette dose jusqu'au 3 août. Pendant cette période on observe des fluctuations analogues à celles de la période précédente : croissance d'abord jusqu'au 6 juillet (longueur 82 millimètres), puis état stationnaire.

A partir du 3 août on revient à la base de 100 γ par jour qui est continuée jusqu'au 18 septembre ; pendant cette dernière période, la longueur de la crête diminue très lentement et passe de 88 millimètres le 3 août à 82 millimètres le 18 septembre. A ce moment on cesse toute injection et un

mois et demi plus tard, le 5 novembre, la crête ne mesure plus que 65 millimètres ; à partir de cette date, l'oiseau reçoit des injections quotidiennes de 200 γ d'isovalérianate de testostérone.

Sous l'influence de ces injections sa crête s'accroît et atteint le 25 novembre 75 millimètres, c'est-à-dire une augmentation de 10 millimètres en vingt jours.

CHAPON BAGUE NOIRE. — Le 22 janvier 1936 cet oiseau pesait 2 kilogr. 850, et la longueur de sa crête était de 57 millimètres ; il reçoit à partir de ce jour des injections quotidiennes d'acétate de testostérone, à raison de 200 γ ; sa crête s'accroît rapidement, et atteint le 1^{er} février 84 millimètres, soit un accroissement de 27 millimètres. On le laisse ensuite au repos jusqu'au 17 février, à ce moment sa crête est redescendue à 78 mm. 5 ; il reçoit alors des injections quotidiennes de 80 γ de testostérone, sa crête s'accroît un peu et atteint le 24 février 83 mm. 5 (5 millimètres en sept jours) ; on cesse alors les injections.

Le 17 septembre, la crête est presque revenue à son état antérieur et mesure 58 millimètres ; on pratique alors des injections quotidiennes d'iso-valérianate de testostérone à raison de 100 γ .

La crête croît d'abord rapidement, et atteint 88 millimètres le 12 octobre ; par la suite sa croissance se ralentit et il faut attendre le 16 novembre pour la voir atteindre la longueur de 95 millimètres. A partir du 18 novembre on double la dose qui passe à 200 γ , et on observe alors une nouvelle poussée de croissance ; le 27 novembre la crête atteint 100 millimètres.

CHAPON BAGUE ROSE. — Le 20 février 1936 cet oiseau pesait 2 kilogr. 380 et la longueur de sa crête était de 55 millimètres ; il reçoit des injections quotidiennes d'acétate de testostérone obtenu par acétylation de la testostérone, à raison de 200 γ par jour.

Ces injections sont continuées jusqu'au 29 mars ; pendant cette période la crête croît rapidement, et atteint à la fin 98 millimètres ; à ce moment on double la dose qui passe à 400 γ ; on observe une nouvelle croissance et le 6 avril la crête

mesure 104 millimètres. Le 16 avril, dix jours après, elle présente la même longueur ; on passe alors à 800 γ ; la crête croît de nouveau et atteint 112 millimètres le 5 mai ; jusqu'au 21 avril les essais de côcher ont toujours été négatifs ; le 23 avril ils sont devenus régulièrement positifs, et l'animal a côché régulièrement jusqu'au 11 mai. C'est donc qu'il faut atteindre la dose de 800 γ pour déclencher ce caractère ; l'oiseau avait d'ailleurs chanté très rapidement, presque au début de l'expérience, le 27 février, alors que sa crête ne s'était encore accrue que de 18 millimètres ; par la suite il a chanté régulièrement.

A partir du 5 mai, on a ramené la dose quotidienne à 400 γ , et cette dose a été continuée jusqu'au 4 juin ; malgré cette diminution la crête a crû encore un peu, et à cette dernière date elle était de 114 millimètres. Le 4 juin, les injections ont été supprimées, et l'animal est resté au repos jusqu'au 5 novembre. A ce moment sa crête avait régressé et était presque revenue à son niveau primitif (39 millimètres au lieu de 53 millimètres au début). On reprend alors l'animal et on lui injecte chaque jour une dose de 100 γ de propionate de testostérone ; sous l'influence de cet ester la crête s'accroît ; le 18 novembre elle mesure 83 millimètres (28 millimètres en treize jours) ; malgré la continuation des injections elle reste à peu près stationnaire (84 millimètres) jusqu'au 27 novembre.

CHAPON BAGUE BLANCHE ET ROSE. — Le 24 septembre 1936 cet oiseau pesait 2 kilogr. 520 et la longueur de sa crête était de 60 millimètres ; il reçoit à partir de ce jour des injections quotidiennes de propionate de testostérone à raison de 100 γ par jour jusqu'au 18 novembre ; sa crête croît très rapidement, elle atteint 112 millimètres le 12 novembre (52 millimètres en quarante-huit jours) ; l'animal a commencé à chanter le 23 octobre ; sa crête mesurait à ce moment 97 millimètres. Le 18 novembre on double la dose qui passe à 200 γ ; la crête qui était restée stable (112 millimètres) depuis six jours, se remet alors à croître et atteint 116 millimètres le 27 novembre

CHAPON BAGUE ROSE-NOIRE. — Le 5 novembre 1936 cet oiseau pesait 2 kilogr. 201 et la longueur de sa crête était 54 millimè-

tres ; il reçoit à partir de ce jour des injections quotidiennes de 100 γ de valérianate de testostérone.

Sous l'influence de ces injections sa crête s'accroît : elle atteint 58 millimètres au bout de onze jours et le 27 novembre mesure 63 millimètres.

CHAPITRE II

EXPÉRIENCES SUR RATS

I. — PREMIÈRE EXPÉRIENCE SUR RATS IMPUBÈRES.

Cette expérience a été effectuée sur un lot de rats mâles impubères, âgés de vingt-quatre jours environ. Ces rats ont reçu une injection unique de 2 milligrammes de l'ester étudié ; ils ont été sacrifiés dix jours plus tard et on a pesé d'une part leur prostate et leurs vésicules séminales, d'autre part leurs testicules.

Les résultats de l'expérience sont les suivants :

A. Testostérone (2 rats) :

Poids des rats, en gr..	45	46	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	360	350	en moyenne 780
Poids vésicules + prostate, en milligr.. . . .	20	12	en moyenne 35

B. Triméthylacétate de testostérone (2 rats) :

Poids des rats, en gr..	47	46	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	580	320	en moyenne 964
Poids vésicules + prostate, en milligr.. . . .	25	5	en moyenne 31

C. Propionate de testostérone (2 rats) :

Poids des rats, en gr..	45	44	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	450	555	en moyenne 1.130
Poids vésicules + prostate, en milligr.. . . .	160	185	en moyenne 387

D. *Valérianate de testostérone* (2 rats) :

Poids des rats, en gr.	38	50	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	300	290	en moyenne 684
Poids vésicules + prostate, en milligr.	30	30	en moyenne 69

E. *Isovalérianate de testostérone* (2 rats) :

Poids des rats, en gr.	44	33	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	290	250	en moyenne 708
Poids vésicules + prostate, en milligr.	20	10	en moyenne 39

II. — DEUXIÈME EXPÉRIENCE SUR RATS IMPUBÈRES.

Cette expérience a été faite également sur des rats âgés de vingt quatre jours, mais les quantités injectées ont été beaucoup plus fortes. Nous avons fait en tout 10 milligrammes de l'ester étudié, soit 3 injections de 2 milligrammes de deux jours en deux jours. Les animaux ont été sacrifiés 2 jours après la dernière injection.

Les résultats de l'expérience sont les suivants :

A. *Testostérone* (1 rat) :

Poids du rat, en gr.	70	
		Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	300	soit 430
Poids vésicules + prostate, en milligr.	150	soit 215

B. *Triméthylacétate de testostérone* (1 rat) :

Poids du rat, en gr.	58	
		Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	290	soit 500
Poids vésicules + prostate, en milligr.	55	soit 95

C. *Propionate de testostérone* (1 rat) :

Poids du rat, en gr.	45	
		Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	500	soit 1,444
Poids vésicules + prostate, en milligr.	390	soit 711

D. *Valérianate de testostérone* (1 rat) :

Poids du rat, en gr.	62	
		Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	255	soit 411
Poids vésicules + prostate, en milligr.	195	soit 312

E. *Isovalérianate de testostérone* (1 rat) :

Poids du rat, en gr.	37	
		Pour 100 gr. de poids corporel
Poids des testicules, en milligr.	175	soit 445
Poids vésicules + prostate, en milligr.	60	soit 162

RATS TÉMOINS DES DEUX EXPÉRIENCES PRÉCÉDENTES. — A titre de témoins nous avons fait l'autopsie de 7 jeunes rats mâles âgés de vingt-quatre jours, sacrifiés exactement à la même époque, c'est-à-dire lorsque les expériences précédentes furent terminées.

Ces 7 rats pesaient en moyenne 40 grammes, et l'ensemble de leurs glandes génitales accessoires (vésicules séminales et prostate) pesait en moyenne 18 milligrammes ; leurs testicules pesaient en moyenne 288 milligrammes par paire.

III. PREMIÈRE EXPÉRIENCE SUR RATS ADULTES CASTRÉS
(Dose faible.)

Cette expérience a été effectuée sur des rats de six mois castrés depuis quatre mois, et conduite de la même manière que la deuxième expérience sur rats impubères. Les animaux ont

reçu 5 injections de 2 milligrammes du produit étudié, à raison d'une tous les deux jours ; ils ont été sacrifiés deux jours après la dernière injection.

Les constatations ont été les suivantes :

A. *Testostérone* (2 rats) :

Poids des rats, en gr.	210	129	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids vésicules, en milligr.	150	120	en moyenne 81

B. *Acétatè de testostérone* (2 rats) :

Poids des rats, en gr.	151	205	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids vésicules, en milligr.	1.170	1.750	en moyenne 790

C. *Triméthylacétate de testostérone* (2 rats) :

Poids des rats, en gr.	135	126	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids vésicules, en milligr.	320	250	en moyenne 218
Poids de la prostate, en milligr.	430	450	en moyenne 107

D. *Propionate de testostérone* (2 rats) :

Poids des rats, en gr.	178	195	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids vésicules, en milligr.	880	1.300	en moyenne 583
Poids de la prostate, en milligr.	480	360	en moyenne 225

E. *Valérianate de testostérone* (2 rats) :

Poids des rats, en gr.	207	145	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids vésicules, en milligr.	550	450	en moyenne 287

F. *Isovalérianate de testostérone* (2 rats) :

Poids des rats, en gr.	212	195	
			Pour 100 gr. de poids corporel
Poids vésicules, en milligr.	550	740	en moyenne 319
Poids de la prostate, en milligr.	200	210	en moyenne 100

RATS TÉMOINS DE L'EXPÉRIENCE PRÉCÉDENTE. — A titre de témoins nous avons sacrifié 8 rats castrés en même temps que ceux qui ont servi à l'expérience précédente. Ces 8 rats pesaient en moyenne 200 grammes chacun ; leurs vésicules séminales qui seules ont été pesées à l'exclusion de la prostate avaient des poids assez variables ; les plus faibles pesaient 30 milligrammes et les plus fortes 70 milligrammes. La moyenne était de 26 milligrammes pour 100 grammes de poids corporel.

IV. — EXPÉRIENCE SUR RAT ADULTE CASTRÉ (forte dose).

Cette expérience a eu principalement pour but d'étudier comment le rat supporte des doses élevées d'acétate de testostérone. Un rat adulte castré depuis plusieurs mois, et pesant 159 grammes a reçu du 20 juin au 6 juillet, c'est-à-dire pendant seize jours, une injection quotidienne de 25 milligrammes d'acétate de testostérone, soit en tout 440 milligrammes d'ester. L'animal a été sacrifié le 7 juillet sans avoir paru souffrir de ce traitement intensif. Il pesait à ce moment 165 grammes et l'ensemble prostate vésicules séminales 2.290 milligrammes, alors que chez un témoin non castré pesant 170 grammes ces deux organes réunis ne dépassaient pas 1.620 milligrammes.

CONCLUSIONS

Des expériences relatées ci-dessus il résulte que :

1° La testostérone est très peu active sur les caractères sexuels secondaires des Rongeurs et des Gallinacés.

2° La forme active de la testostérone est celle des esters de cette hormone.

Des esters que nous avons étudiés ; acétate, triméthyl-acétate, propionate, valérienate, et isovalérienate, c'est le propionate qui s'est montré le plus actif.

Nous avons montré pour quelles raisons les auteurs n'avaient pas reconnu la supériorité du propionate sur les chapons, et qu'en réalité, aussi bien sur ceux-ci que sur les rats castrés, le propionate est l'ester le plus actif.

Vu :

Le Président de la Thèse,
CHAMPY.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PÉZARD (A.). Die Bestimmung der Geschlechtsfunktion bei den Hühnern. *Ergeb. Physiol.*, **27**, 1928, p. 552.
- [2] CHAMPY (C.) et KRITSCH (N.). Etude histologique de la crête des gallinacés et de ses variations sous l'influence des facteurs sexuels. *Arch. Morph. gén. expér.*, n° 25, 1926.
- [3] MC GEE (L. C.). Effect of injection of lipid fraction of bull testicle in capons. *Proc. Inst. Med.*, **6**, 1927, p. 242.
- [4] MC GEE (L. C.), JUHN (M.) et DOMM (L. V.). The development of secondary sex characters in capons by injections of extracts of bull testes. *Amer. Journ. Physiol.*, **87**, 1928, p. 406.
- [5] MOORE (C. R.), GALLAGHER (T. F.) et KOCH (F. C.). The effects of testes in correcting the castrated condition in the fowl and in the mammal. *Endocrinology*, **13**, 1929, p. 367.
- [6] FUNK (C.), HARROW (B.) et LEYWA (A.). The Male Hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **26**, 1928, p. 325.
- [7] BUTENANDT (A.). Ueber die chemische Untersuchung der Sexualhormone. *Zeitschr. f. Angew. Chem.*, **44**, 1931, p. 905.
- [8] RUZICKA (L.), GOLDBERG (M. W.) et BRÜNGGER (H.). Zur Kenntnis der Sexualhormone I. Ueber die Gewinnung von 3-Chlor- und 3-Oxy-ätio-allocholanone- (17). Synthese einer Verbindung von den Eigenschaften des Testikelhormons. *Helv. Chim. Acta*, **17**, 1934, p. 1389. — RUZICKA (L.), GOLDBERG (M. W.), MEYER (J.), BRÜNGGER (H.) et EICHENBERGER (E.). Zur Kenntnis der Sexualhormone II. Ueber die Synthese des Testikelhormons (Androsteron) und Stereoisomerer desselben durch Abbau hydrierter Sterine. *Helv. Chim. Acta*, **17**, 1934, p. 1395.
- [9] LOEWE et VOSS. *Akadem. Anzeiger*, n° 20, 1929.
- [10] DAVID (K.), DINGEMANSE (E.), FREUD (J.) et LAQUEUR (E.). Ueber kristallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, **233**, 1935, p. 281.
- [11] BUTENANDT (A.) et HANISCH (W.). Ueber die Umwandlung des Dehydroandrosterons in ⁴-Androsten-ol-(17)-on-(3) (Testosteron) ; ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin. *Ber. der deutsch. chem. Gesellsch.*, **68**, 1935, p. 1859.
- [12] RUZICKA (L.) et WEITSTEIN (A.). Ueber die künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). *Helv. Chim. Acta*, **18**, 1935, p. 1264.

- [13] FREUD (J.), DINGEMANSE (E.) et POLAK (J.). *Acta Brevia Neerl.*, **5**, 1935, p. 179.
- [14] MIESCHER (K.), WETTSTEIN (A.) et TSCHOPP (E.). Sur les activateurs des hormones mâles sexuelles. *Schweiz. med. Wschr.*, **66**, 1936, p. 310.
- [15] DEANESLY (R.) et PARKES (A. S.). Note on male hormones and the question of accessory substances. *Lancet*, **230**, 1936, p. 837.
- [16] CALLOW (R. K.). The prolongation of the physiological activity of androsterone by esterification. *Journ. of Physiol.*, **86**, 1936, p. 49.
- [17] RUZICKA (L.) et WETTSTEIN (A.). Ueber einige Ester des Testosterons und der Androsteronreihe. *Helv. Chim. Acta.*, **19**, 1936, p. 1141.
- [18] ROUSSEL (G.). L'acétate de testostérone, hormone testiculaire synthétique. *Bull. Acad. Méd.*, **115**, 1936, p. 458.
- [19] TSCHOPP (E.). Untersuchungen über die Wirkung der männlichen Sexualhormone und ihrer Derivate. *Arch. intern. de pharmacod. et de thérap.*, **52**, 1936, p. 381.
- [20] MIESCHER (K.), WETTSTEIN (A.) et TSCHOPP (E.). Ueber hochwirksame Ester des Testosterons. *Schweiz. med. Wschr.*, **66**, 1936, p. 763.
- [21] PARKES (A. S.). Increasing the effectiveness of testosterone. *Lancet*, **223**, 1936, p. 674.
- [22] FUNK (C.), HARROW (B.) et LEJWA (A.). The Male Hormone. *Am. J. of physiol.*, **92**, 1930, p. 440.
- [23] GALLAGHER (T. F.) et KOCH (F. C.). The quantitative assay for the testicular hormone by the combgrowth reaction. *Journ. of Pharmacol. a. exp. Therap.*, **40**, 1930, p. 327.
- [24] FREMERY (P. DE), FREUD (J.) et LAQUEUR (E.). Zur Messmethode von männlichen Hormon. *Pflügers Arch.*, **225**, 1930, p. 740.
- [25] FREUD (J.). Ueber die männlichen Geschlechtsmerkmale der Leghornhühner, besonders über den Kamm, als Grundlage eines Testobjektes für die Eichung des männlichen Hormons. *Pflügers Arch.*, **228**, 1931, p. 1.
- [26] FREUD (J.), FREMERY (P. DE) et LAQUEUR (E.). Eichung des « männlichen » Hormons mit Hilfe der Kammwachstumsreaktion. *Pflügers Arch.*, **229**, 1932, p. 762.
- [27] TSCHERNING (K.). Zur Biochemie des Testikelhormons. *Ergeb. Physiol.*, **35**, 1933, p. 301.
- [28] GLEY (P.). Loi d'action de l'hormone mâle de l'urine. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, 1935, p. 921.
- [29] MIESCHER (K.), WETTSTEIN (A.) et TSCHOPP (E.). The activation of the male sex hormones. *Biochem. J.*, **30**, 1936, p. 1977.

